

Aus der Universitäts-Frauenklinik in Marburg/Lahn
(Direktor: Prof. Dr. med. R. Buchholz)

„Das Sheehan-Syndrom“

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Ulrich Ruge
aus Mexiko-City

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus der Universitäts-Frauenklinik in Marburg/Lahn
(Direktor: Prof. Dr. med. R. Buchholz)

„Das Sheehan-Syndrom“



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Ulrich Ruge

aus Mexiko-City

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der

Universität Marburg/ Lahm am 20. Sept. 1967



Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr.med., Dr.med.dent.habil. H. Heuser

Referent: Priv. Doz. Dr.med. P. Pots

Correferent: Prof. Dr.med. R. Buchholz

I N H A L T :

	Seite
Literaturübersicht	1
Anatomie und Physiologie	4
Pathologische Anatomie	7
Pathogenese	11
Symptomatologie	12
Häufigkeit	15
Diagnose	15
Differentialdiagnose	16
Laboruntersuchungen	16
Prognose	19
Behandlung	19
Klinische Beobachtungen	21
Diskussion	30
Zusammenfassung	35
Tabelle I	38
Tabelle II	39
Schrifttum	40

DAS SHEEHAN-SYNDROM

Das SHEEHAN-Syndrom, das während vieler Jahre als Rarität bezeichnet wurde und über das selten Veröffentlichungen von großen Kliniken erschienen, tritt häufiger auf als vermutet.

Es muß frühzeitig erkannt werden, und bei Verdacht müssen laufend Kontrolluntersuchungen erfolgen, um dann rechtzeitig eine erfolgreiche Behandlung einzuleiten (30, 42, 33, 40, 25, 2).

Zweifelsohne gibt es viele Fälle, die bisher noch nicht diagnostiziert wurden, obwohl das Leiden schon über mehrere Jahre hinaus ging, vor allem, weil der Praktiker nicht an dieses Krankheitsbild denkt, obwohl es an und für sich keine großen Schwierigkeiten für die Diagnostik stellt.

Literaturübersicht:

Die erste Veröffentlichung über das später nach SHEEHAN benannte Syndrom war die Arbeit des Schotten J. Y. SIMPSON, der im Jahre 1872 in "Clinical Lectures on the Diseases of Women" Fälle von "Super involution uterina" beschrieb. Als Folge einer Entbindung traten die charakteristischen Symptome einer Amenorrhoe, Sterilität, Mammaatrophie, begleitet von psychischen Veränderungen, Asthenie und Adynamie auf (25).

1883 schrieb A. R. SIMPSON in einer Arbeit "Super involution of the uterus" (zit. 25): "Die häufigste Ursache der Involution der Gebärmutter nach meiner Erfahrung ist die Komplikation bei einer Entbindung oder bei einem Abortur mit einer ausgeprägten Blutung. Ich wurde zum ersten Mal in dieser Hinsicht darauf aufmerksam, als ich vor 5

Jahren in einer Woche 3 Patientinnen mit diesem Leiden in meiner Sprechstunde sehen konnte".

1913 erschien erstmals im deutschen Schrifttum eine Arbeit des Polen L. K. GLINSKY (zit. 24) über eine Hypophysennekrose in Zusammenhang mit einer Schwangerschaft bei 2 Patientinnen. Die erste verstarb 9 Tage nach einem Kaiserschnitt mit nachfolgender Uterusatonie und starker Blutung. Bei der histologischen Untersuchung der Hypophyse fand sich eine ausgedehnte Nekrose mit Bindegewebsproliferation. Bei dem anderen Fall handelte es sich um eine Patientin, die nach einem Abort im 6. Monat verstorben war und auch eine Hypophysennekrose aufwies.

Morris SIMMONDS, Pathologe aus Hamburg, berichtete 1914 über "Hypophysenschwund mit tödlichem Ausgang" und später "Über embolische Prozesse in der Hypophyse": Eine komatöse Frau wurde in die Klinik gebracht und verstarb am nächsten Tag. Anamnestisch war ein Kindbettfieber nach einer schweren Geburt mit späterer Amenorrhoe, Asthenie und Hinfälligkeit bekannt. SIMMONDS fand eine kleine Hypophyse, die nur 0,3 g wog. Er meinte, die Zerstörung der Drüse sei eine durch Embolie bedingte Nekrose, die während des Kindbettfiebers aufgetreten war (zit. 37).

In der folgenden Zeit erschienen eine Reihe von Arbeiten, die noch weitere ätiologische Faktoren für die Hypophysennekrose beschrieben und die schließlich SHEEHAN 1937 zusammenfaßte (35).

In Deutschland: A. INFANTI; E. REYE und später W. SUCHIER; G.A. KNAUER und F. REICHE (zit. 24) beschrieben die "Hypophysennekrose im Anschluß einer vaskulären Thrombose nach einer massiven Blutung bei einer schwierigen Geburt."

In Italien: veröffentlichte P. VERGA (zit. 24) "Un caso de Insufficiencia Ipofisiaria post partum" mit den gleichen ätiologischen Theorien. Ebenso berichtete G. BINI "Sopra on caso die Distrophia Genital da Sclerosi totalae dell' Ipofise non accompagnata da Adiposita ne' da Cachessia".

Die erste Veröffentlichung von SHEEHAN erschien 1937 "Post Partum Nekrosis of the anterior Pituitary" in the Journal of Pathology and Bacteriology (35). Er führte die Befunde von 76 Obduktionen auf, die in der Frauenklinik von Glasgow durchgeführt wurden. Von diesen Frauen waren 17 kurz vor oder bei der Entbindung und 50 während des Wochenbetts verstorben. Er fand in 12 Fällen eine Nekrose des Vorderlappens der Hypophyse, von denen 11 frisch waren, d. h. die Frauen verstarben weniger als 30 Tage nach der Entbindung. Bei 7 Fällen war die Nekrose des Vorderlappens der Hypophyse fast vollständig und in den restlichen waren nur kleine Teile der Drüse betroffen. 5 von diesen Patientinnen hatten bei der Entbindung infolge einer massiven Blutung einen Schock erlitten, bei den anderen war die Lösung der Plazenta ausgeblieben. Der 12. Fall war eine Patientin, die 18 Monate vorher eine schwere Entbindung mit Blutung ausbleibender Lösung der Plazenta erlitten hatte. Sie war jetzt nach einer ähnlichen Entbindung verstorben. SHEEHAN fand bei der Obduktion ein fortgeschrittenes Bild der Hypophysennekrose im Gegensatz zu den beginnenden und frischen Nekrosen der anderen Fälle. SHEEHAN war so der erste, der die ätiopathogenetischen Grundlagen der Hypophysenvorderlappennekrose festhielt und die Beobachtung der anderen Autoren erklären konnte. In seinen späteren Veröffentlichungen unter Mitarbeit von R. MURDOCH 1938/39 (36), von N.G.B. McLEITCHIE 1943 (zit. 43) und V.K. SUMMERS 1949/50 (37), beschrieb er genau das pathologische Bild, die Prognose und die Therapie. Er stellte fest, daß die Nekrose des

Vorderlappens der Hypophyse durch eine Thrombose in den Hypophysengefäßen bei einem Kreislaufkollaps infolge ausgeprägter Blutung verursacht wurde.

J.M. BERKMAN (zit. 25) schlug schließlich 1948 für dieses Leiden der Hypophysenvorderlappennekrose den Namen SHEEHAN-Syndrom vor und trennte es eindeutig vom Morbus SIMMONDS, bei dem es sich meistens um einen Panhypopituitarismus handelt mit Kachexie und das meistens durch einen Tumor verursacht wird. (Das SHEEHAN-Syndrom tritt immer nach einer schweren Entbindung mit Blutverlust und Kollaps ein, verläuft in der Regel nicht mit einer Kachexie, und es ist kein vollkommener Ausfall der hypophysenabhängigen Drüsen zu erkennen).

Anatomie und Physiologie:

Die Hypophyse, die früher als nur von Vorderlappen und Hinterlappen gebildet angesehen wurde, ist vom embryologischen, histologischen und physiologischen Standpunkt aus in einen drüsenbildenden Anteil: Adenohypophyse und einen neuralen Anteil: Neurohypophyse getrennt. Die drüsenbildende Portion enthält 3 Teile: Die Pars tuberalis, die Pars intermedia und die Pars distalis (Glandularis). In der Neurohypophyse sind ebenso 3 Teile zu erkennen: Die mediane Eminenz des Tubercinereum, der Infundibulumstamm und der Infundibulumprozess (Hinterlappen). Der Hypophysenstiel wird von dem Infundibulumstamm und der Pars tuberalis gebildet. Zwischen dem Vorderlappen und dem Hinterlappen ist der sogenannte Zwischenlappen zu erkennen, dieser enthält zeitlebens den Rest des Hohlraums der Rathkeschen Tasche, die Hypophysenhöhle. Aus trabekulärem Bindegewebe gebildet, dehnt er sich bis in die Pars distalis aus und bildet hier das Bett für die große Arterie der Trabekula (34, 49).

Die Hypophyse befindet sich in einer unausdehnbaren osteofibrinösen Zelle und ist von venösem Sinus umkreist. Sie ist 10 x 13 x 6 mm groß und wiegt 0,5 g.

Der Vorderlappen ist bei den Frauen etwas größer als bei den Männern, während der Hinterlappen bei den Männern etwas größer ist. Der Vorderlappen wird mit zunehmendem Alter bei Männern kleiner, während der Hinterlappen leicht wächst. Bei der Frau wird der Hinterlappen nach der Menopause etwas größer, während die Veränderungen im Vorderlappen keiner festen Regel folgen. Während der Schwangerschaft wird der Vorderlappen größer; obwohl er dann nach der Entbindung fast schlagartig kleiner wird, bleibt er jedoch immer etwas größer als vor der Schwangerschaft. Dieses wiederholt sich bei jeder Gravidität (44).

Die Durchblutung der Pars distalis und des Hypophysenstiels ist unabhängig von der des Hinterlappens. Die Arteria hypophysaria inferior, Ast der Carotis interna im Sinus cavernosus, teilt sich, bevor sie den Hinterlappen erreicht, in zwei kleinere Äste, die mediale und laterale Arteria hypophysaria inferior. Diese bilden einen arteriellen Ring und versorgen den Hypophysenhinterlappen. Die Arteria hypophysaria superior, Ast der Carotis interna oder der Arteria communicans posterior, teilt sich in Arteria hypophysaria anterior und posterior; diese erreichen die vordere oder hintere Fläche des Hypophysenstiels, wo sie das Hypophysenportalsystem bilden. Ein wichtiger Ast der Arteria hypophysaria anterior ist die Arterie der Trabekula, die an der Hypophysenstielvorderfläche abwärts die Pars distalis erreicht und in dieser in einem Bindegewebebett den untersten Teil des Infundibularstammes erreicht. Hier teilt sie sich in mehrere parallel laufende Gefäße und bildet ein kurzes Hypophysenportalsystem. Während ihrem relativ langen Verlauf gibt die Arterie der Trabekula keine Seitenäste für das Epithelgewebe des Vorderlappens ab; daher erhält dieses

direkt kein arterielles Blut. Die Sinusoide, die im Vorderlappen zu erkennen sind, erhalten ihr Blut von den Hypophysenportalsystemen, die im Hypophysenstiel gebildet wurden. Das venöse Blut vom Hypophysenstiel erreicht so über die Pars distalis den Sinus cavernosus (44, 38, 14).

Da es anastomosierende Gefäße zwischen dem Hypophysenstiel und dem Hypothalamus gibt, ist anzunehmen, daß das Blut auf diesem Wege vom Hypothalamus in die Pars distalis gelangt (14, 44).

Hiermit läßt sich das Verhältnis zwischen Diencephalon und Hypophyse in der Auslösung ihrer Funktionen auf humoralem Wege deuten (23).

Ausgedehnte Verschlüsse der Hypophysenportalvenen oder der Kapillaren im Bereich des Hypophysenstiels können eine ischämische Nekrose des Hypophysenvorderlappens verursachen, da diese Hypophysenportalgefäße die einzige Zufuhr in die Sinusoide der Pars distalis bilden (49).

Die wichtigsten sekretorischen Funktionen des Hypophysenhinterlappens beruhen darin, die Hormone, die im Nucleus supraopticus des Thalamus contortus gebildet werden, zu speichern. Es handelt sich um das antidiuretische Hormon und das Oxytocin. In der Pars intermedia entsteht wahrscheinlich das Melanophorenhormon, das die Verteilung der Melanophoren in der Haut reguliert und außerdem einen Einfluß auf die Säureproduktion des Magens haben soll. Andere Autoren nehmen an, daß dieses Hormon im Vorderlappen ausgeschüttet wird (24).

In der Pars distalis bilden die eosinophilen Zellen das Somatotropin- oder Wachstumshormon. In den basophilen Zellen entsteht das thyreotrope Hormon, das verantwortlich ist für Wachstum und Funktion der Schilddrüse. Außerdem hat es Einfluß auf die Bildung und Lagerung der Mucoproteine, z. B. unter der Haut und im retrookulären Raum.

Die chromophoben Zellen schütten das Corticotropin aus, das die Nebennierenrinde anregt.

An Gonadotropinen wird in den basophilen Zellen gebildet:

1. FSH, das follikelstimulierende Hormon, das im Eierstock die Bildung der Gameten anregt und beim Mann die Bildung der Spermatozoiden. Die Primordialfollikel, die Sekundärfollikel und der GRAAF'sche Follikel bilden oestrogene Substanzen, von denen die wichtigste Östradiol ist, das u.a. verantwortlich ist für die Bildung der keratinisierten Zellen in der Vagina. Beim Mann sollen die Keimepithelzellen verantwortlich für die Bildung der östrogenen Substanzen sein.

2. LH, luteinisierendes Hormon oder ICSH, interstitiell-zellstimulierendes Hormon, welches die Ruptur des Follikels mit der Befreiung des Eies und die Bildung des Corpus luteum anregen soll. Beim Mann stimuliert es die LEYDIG'schen Zellen und diese bilden das Testosteron, das die sekundären sexuellen Merkmale verursacht.

Die Produktionsstätte des 3. Gonadotropins, des LTH, des luteotrophen Hormons oder Prolaktins, das die Bildung der Milch während des Wochenbettes auslöst, ist nicht bekannt. In der Pubertät, wenn die Produktion des Somatotropins aufhört, wird das Gonadotropin gebildet.

Pathologische Anatomie:

SHEEHAN war der erste, der die anatomisch-pathologischen Befunde des nach ihm benannten Syndroms systematisch beschrieben hat (35).

Bei 59 Obduktionen von Frauen, die 1 Stunde bis 30 Tage nach komplizierten Entbindungen mit geburtshilflichem Schock oder Blutung verstorben waren, fand er bei 7 Fällen eine ausgeprägte Nekrose des Hypophysenvorderlappens und bei 4 anderen eine Teilnekrose. Sie war die Folge einer in

situ gebildeten Thrombose, die durch eine Minderdurchblutung gefördert wurde. Die eigenartige Gefäßversorgung des Hypophysenvorderlappens läßt es unmöglich erscheinen, daß die Thrombose von einer anderen Stelle hierher geschleppt wird.

Häufig führt jedoch bereits eine Minderdurchblutung ohne Thrombose zu einer Schädigung des Drüsenparenchyms. Wenn die Patientinnen das Ereignis der ischämischen Nekrose des Hypophysenvorderlappens überleben, wird dieses Gebiet fortschreitend bindegewebig organisiert. Die zerstörten Drüsengebiete werden resorbiert und von Bindegewebe durchsetzt (19). Mit der Zeit wird durch die Narbenbildung die Hypophyse kleiner. Um klinische Ausfälle zu verursachen, muß die Zerstörung ausgedehnt sein: nach manchen Autoren soll sie über 75 % und nach anderen sogar über 95 % des gesamten Drüsengewebes betragen.

SHEEHAN (34, 38) beobachtete, daß die Ausdehnung der Nekrose verschieden sein konnte, manchmal lediglich geringe Zonen des Parenchyms betraf, in über der Hälfte der Fälle jedoch fast den ganzen Vorderlappen zerstörte.

Bei genauer Untersuchung der Hypophysen mit ausgedehnten Nekrosen fand SHEEHAN, daß immer kleine Parenchymbezirke überlebten; es handelte sich etwa um $2 - 8 \text{ mm}^3$ Gewebe, welches 1 - 3 % des Vorderlappens betrug. Es waren immer ganz bestimmte Bezirke, in denen das Parenchym erhalten blieb:

a) Ein keilförmiges Gebiet in der Vorderseite der Pars tuberalis des Hypophysenstiels. - Diese kleinen Reste bleiben wegen der Verbindungen, die sie über die Portalsysteme zu dem Hypothalamus haben, bestehen. Es ist dadurch möglich, daß dieser Zellgruppe eine weitgehend normale Funktion erhalten bleibt. -

b) In manchen Fällen intakte Restparenchymbezirke des lateralen Pols, da hier arterielles Blut von einer kleinen Arterie der unteren Kapsel in das Organ gelangt.

Obwohl diese intakten Bezirke in der Regel etwa 5 mm³ groß sind, üben sie auf den Verlauf der Krankheit keinen Einfluß aus, da sie isoliert liegen.

c) Eine dünne Schicht von Hypophysenparenchym unter der Kapsel, die höchstwahrscheinlich durch Diffusion aus Gefäßen der Dura ernährt wird. Sie fällt ebenfalls so geringfügig aus, daß sie ohne klinische Bedeutung bleibt.

Man hat bisher noch nicht feststellen können, ob diese überbleibenden Gewebsbezirke mit der Zeit eine Atrophie erleiden oder im Gegenteil eine Tendenz zur Hypertrophie zeigen (14).

Man findet in diesen übrig bleibenden Drüsengebieten hauptsächlich chromophobe, weniger eosinophile und basophile Zellen. Höchstwahrscheinlich haben diese Zellen eine hohe endokrine Leistungsfähigkeit, so daß sie die klinisch atypischen Bilder verursachen. Sie werden verantwortlich sein, daß bei den Patienten nicht das Bild eines Panhypopituitarismus wie beim Morbus SIMMONDS besteht (34).

Es wurden bisher wiederholt Obduktionen von Frauen, die eine Vorderlappennekrose hatten und bei denen noch eine unregelmäßige Menstruation bestand, vorgenommen (34). Diese wurde mit Sicherheit von den hyperaktiven, kleinen, übrig gebliebenen Gewebsbezirken ausgelöst und beruhte auf der Fähigkeit mancher Patientinnen, auf minimale Dosen Gonadotropin zu reagieren und auf der relativ großen Unabhängigkeit der Ovarien von der Hypophyse. Ähnliches wird bei Patientinnen beobachtet, deren Nebennieren-Aldosteron ohne den Einfluß der Hypophyse bilden. Auch die Eigenschaft der Schilddrüse, bei hypophysektomierten Patientinnen geringgradig ihre Funktion wieder zu erreichen, zeigt in diese Richtung (8).'

Beim Ausfall der Hypophyse als stimulierendem Organ der abhängigen Drüsen leiden zunächst die Gonaden, später die Schilddrüse und zuletzt die Nebennieren. Das Ovar weist dabei eine weitgehend normale Zahl von Primärfollikeln auf, was ein Beweis dafür ist, daß die Primärfollikel unabhängig vom gonadotropen Reiz sind und kurz nach der Menopause zerstört werden. Dank dieser Eigenschaft behalten die Ovarien die potentielle Kraft, bis zu dieser Zeit normal auf gonadotrope Reize zu reagieren (4).

Es wird behauptet, daß der Hinterlappen der Hypophyse bei einer traumatischen Entbindung mit Nekrose der Pars distalis unverändert bleibt (35). Jedoch sind auch Fälle mit einem Diabetes insipidus beobachtet worden, der allerdings meist nur vorübergehend bestand (31, 17). Es werden auch encephale Störungen beschrieben, jedoch sind diese in der Klinik kaum zu erfassen. Zusätzlich bietet die Diagnostik der Funktion des Hypothalamus kaum zu überwindende Schwierigkeiten (2).

Bei den von der Hypophyse abhängigen Drüsen lassen sich pathologisch-anatomisch folgende Veränderungen nachweisen:

Die Nebennieren sind verkleinert, das Parenchym der Nebennierenrinde erscheint atrophisch, jedoch nicht fibrotisch. Die Pars glomerularis ist durch von der Kapsel ausgehendes Bindegewebe durchsetzt. Die Pars retikularis ist durch fibrotisches Gewebe ersetzt. Das Nebennierenmark erleidet keine nennenswerten Veränderungen (24).

Die Schilddrüse ist verkleinert infolge atrophischer Acini. Es besteht eine ausgedehnte Fibrose, und in extremen Fällen ist die ganze Drüse von Bindegewebe durchsetzt. Ihr Gewicht beträgt statt 20 - 30 g nur noch 2 - 11 g.

An Gonaden und Genitale findet sich eine Atrophie der Ovarien. Es sind zwar Primärfollikel in der gleichen Anzahl wie bei einer gesunden Frau im gleichen Alter vor-

handen, sie zeigen jedoch ein infantiles Bild. Der Uterus ist mit einer Wanddicke von 5 - 6 mm involutioniert. Das Myometrium ist sklerotisch; das Endometrium besteht in allen Schichten aus kuboiden Epithelien mit geringgradigen Drüsencysten und ist reduziert (22); Vagina und Vulva zeigen eine senile Atrophie. Die Mammae erscheinen ebenfalls senil atrophisch.

Pathogenese:

Während der Schwangerschaft erfolgen in der Adenohypophyse durch den Anstieg des Östrogenspiegels im Blut verschiedene Veränderungen. Sie wird größer, und es erscheinen neue Zelltypen, die sogenannten Schwangerschaftszellen.

DAWSON u. a. behaupten, die Schwangerschaftszellen würden das Prolaktin bilden. Jedoch fand man durch verschiedene Beobachtungen bei Obduktionen, daß die Hypertrophie der Hypophyse meistens nach dem 5. Schwangerschaftsmonat anfang und sich die Schwangerschaftszellen bei (oder nach?) der Entbindung zurückbildeten (19). Diese Beobachtung kann jedoch nicht ohne Weiteres angenommen werden, da sie bei Obduktionen von Frauen erfolgte, die nach schweren Allgemeinerkrankungen verstorben waren.

Es zeigt sich eine Gefäßerweiterung, die zu einer Minderung der Strömungsgeschwindigkeit führt (39). Wenn man die Durchblutung des Vorderlappens der Hypophyse mit ihrem portalen System und dem Fehlen von Anastomosen betrachtet, läßt sich leicht erklären, daß eine ischämische Nekrose durch diese morphologischen Veränderungen begünstigt wird. Sie bestehen besonders ausgeprägt am Ende der Schwangerschaft. So finden sich selten Nekrosen während der ersten Schwangerschaftsmonate (19, 13).

Mit Sicherheit üben auch verschiedene Durchblutungsstörungen während der Entbindung oder wenige Stunden danach einen Einfluß auf die Entstehung einer Thrombose aus:

Zunahme der Haemokonzentration, Anstieg des Fibrins im Plasma und Zunahme der Agglutinationstendenz der Erythrozyten, auch der Anstieg von Vasopressin, Vasotonin, Vasoconstricin und Serotonin, die bei jeder starken Blutung erhöht sind, bilden zusätzlich die Gerinnung begünstigende Faktoren (14, 15).

Hinzu kommt noch, daß die Arterien, die zum Hypophysenstiel führen, einen ausgeprägten Spasmus während der Entbindung erleiden. Infolgedessen wird die Blutzufuhr in die portalen Systeme und später in den Hypophysenvorderlappen erheblich vermindert. Wenn der Spasmus nur bis zu einer Stunde anhält, treten keine wesentlichen Parenchymschädigungen im Vorderlappen auf; wenn dieser jedoch über mehrere Stunden anhält, kommt es zu irreversiblen Gewebsveränderungen. Die sekundäre auftretende Thrombose darf nicht als einzige Ursache der Nekrose betrachtet werden (38).

Zur starken Blutung kommt es hauptsächlich durch ausbleibende Lösung der Plazenta, Plazenta praevia, Uterusruptur oder Uterusatonie (8).

Auch nach der Gabe von Ergotamin bei Patientinnen mit schweren Blutungen beobachteten NASSART, DJANION und SHANKLIN einen gewissen Einfluß auf die Entstehung einer Hypophysenvorderlappennekrose (zit. 19).

Ebenso wurde nach einer schweren Eklampsie bei einer glatten Zwillingsgeburt das typische Bild einer Vorderlappeninsuffizienz beobachtet (26).

Symptomatologie:

Die Hälfte aller Fälle von Hypophyseninsuffizienz ist durch post partum-Nekrose des Hypophysenvorderlappens verursacht.

Die Symptomatologie ergibt sich aus der sekundären Insuffizienz der der Hypophyse untergeordneten Drüsen, die

sich leicht mit der Besserung der Erkrankung nach Ersatz des übergeordneten Hormons der Hypophyse beweisen läßt.

Es kann keine einheitliche klinische Symptomatologie erwartet werden, da in der Regel - wie bereits beschrieben wurde - funktionierende Drüsenanteile des Hypophysenvorderlappens nach einer Nekrose erhalten bleiben. Ebenso besteht keine Parallelität zwischen der Schwere des Schocks infolge einer Blutung während oder nach der Geburt und dem Ausmaß der Hypophysenvorderlappennekrose und damit dem Bild des später entstehenden Insuffizienzsyndroms.

Als Auswirkung der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz ergeben sich ganz charakteristische Mangelsymptome infolge der verminderten Funktion der der Hypophyse untergeordneten Drüsen (40, 49).

1. Durch fehlendes TTH kommt es zu einer Hypothyreose mit blassem Gesicht, trockene kalte rauhe Haut mit reduziertem Turgor, dicke rauhe, leicht zerbrechliche Haare, Alopesie, Verlust der Achselhöhlenhaare sowie der Schamhaare, Karies, Obstipation im Wechsel mit Diarrhoe, Bradycardie, Hypotonus, Hypothermie, Überempfindlichkeit gegenüber Kälte, verlangsamte Reflexe. Schwacher Herzspitzenstoß. Augenlidoedeme, zunehmende rauhe Stimme, nicht palpable Schilddrüse. Negative N-Bilanz, verminderte Glomerulusfiltration. Röntgenologisch leicht vergrößerte Herzschatten, im EKG Niederspannung und negatives T bei verschiedenen Ableitungen. Gesteigerte Empfindlichkeit für Insulin (bei diagnostischen Laboruntersuchungen kann es zum irreversiblen hypoglykämischen Koma kommen). Hypokaliaemie, gesteigertes Cholesterin im Serum. Starke psychische Verlangsamung, Bradytalie und das myxoedematöse Aussehen. Abnahme des proteingebundenen Jod im Serum, verminderte Bindung des radioaktiven Jods im Gegensatz zum primären Myxoedem, da die Fixation des Jod durch TTH gesteigert wird.

2. Aus fehlendem ACTH resultiert eine Nebennieren-
insuffizienz mit Anorexie, Hypotonie, Adynamie,
Achselhöhlen- und Schamhaarverlust, Verlust der Libido,
hypoglykämischen Krisen, Insulinunverträglichkeit, hypo-
chromer Anaemie, Lymphozytose, Eosinophilie, verminder-
ter Magensäure; der KEPLER-POWER-ROBINS-Test ist anormal
(Wasserauflagerungstest), keine Eosinopenie durch Insulin,
verminderte 17-Ketosteroide, niedrige Exkretion der 11-
Oxykortikoide, Hypokaliaemie.

Spätosteoporose. Achylie sowohl der Magensaft- sowie der
Pankreassaftproduktion. Im Gegensatz zum ADDISON-Syndrom
findet man hier einen positiven THORN-Test. Es fehlt
auch die klassische Pigmentierung.

3. Durch das Fehlen von FSH und LH kommt es zu einer
generalisierten und vegetativen Ovarialinsuffizienz:
Verminderte Östrogenausscheidung, monophasische Basal-
temperaturkurve, Amenorrhoe, Sterilität, Atrophie der
Genitalorgane mit Uterusinvolution und senil-atrophischer
Vulva und Vagina. Mammaatrophie oder -hypotrophie.

4. Auf dem Fehlen des Prolaktin beruht die Agalaktie
und Atrophie der Mamma im Puerperium.

5. Durch fehlendes MSH kommt es zu Depigmentierung der
Mamillen, der Vulva und der Linea nigra (LERNES u.
SULMAN) (zit. 12).

Die Hautpigmentation bleibt trotz Sonnenbestrahlung
aus. +)

Nennenswert ist noch das endokrine psychische Syndrom,
das immer in Verbindung mit einem SHEEHAN-Syndrom auf-
tritt: Psychische Verlangsamung, Konzentrationsschwäche,
fehlende Initiative, Apathie, Tendenz zum Negativismus (14).

- - - - -
+) Dieser Befund unterstützt die Theorie, daß die melano-
phoren Hormone im Vorderlappen der Hypophyse hergestellt
werden und nicht im Mittellappen (24).

Häufigkeit:

Nach allgemeiner Auffassung kommt das SHEEHAN-Syndrom gleich häufig vor wie das ADDISON-Syndrom (20). In wiefern die Rassenzugehörigkeit einen Einfluß auf die Zahl der SHEEHAN-Syndrom-Fälle hat, muß offen bleiben (11).

Das Erkrankungsalter schwankt zwischen dem 18. und 50. Lebensjahr. Es wird diskutiert, ob soziale und Ernährungseinflüsse zusätzlich eine Rolle in der Krankheitsgefährdung spielen. Unterernährte Frauen werden leichter befallen (12).

Bei mittleren Blutungen sollen bis 15 % der Frauen erkranken, und bei akuten schweren Blutungen unter der Geburt werden Zahlen bis zu 40 % genannt (13). Es fällt auf, daß in der Literatur jedes Jahr mehr Fälle beschrieben werden, obwohl anzunehmen wäre, daß mit der Entwicklung der Geburtshilfe die Häufigkeit abnehmen müsse. 1938 betrug die Häufigkeit 0,8 % unter 10 000 Entbindungen (29).

Diagnose:

Die klinischen Erscheinungen mit ihren Auswirkungen auf die der Hypophyse untergeordneten Drüsen sind von der Ausdehnung der Veränderungen des Vorderlappens der Hypophyse abhängig. Bei einem Teil der Patientinnen herrscht das ADDISON'sche Bild vor, andere zeigen myxo-oedematöses Aussehen, und bei einer weiteren Gruppe finden sich nur wenig physische Veränderungen (30). J. FERRIN DE LAVARINA (29) erwähnte: "Bei einer Frau, die eine schwere Blutung oder Schock bei einer traumatischen Entbindung erlebte und, nachdem sie gerettet wurde, nicht wieder dieselbe wie früher ist, wird man immer an ein SHEEHAN-Syndrom denken müssen, solange man nicht das Gegenteil beweisen kann."

TETER (42) machte auf folgende 3 Punkte aufmerksam:

1. Blutung oder Schock während der Nachgeburtsperiode.
2. Ausfall der Laktation.
3. Amenorrhoe, die immer auf den Verdacht einer Hypophyseninsuffizienz hinweist.

Nicht selten klagen die Patientinnen, daß das Schamhaar, das zur Vorbereitung der Entbindung rasiert wurde, nicht wieder nachgewachsen sei. Vom Gesichtspunkt der ärztlichen Nachsorge ist zu empfehlen, daß alle Frauenärzte, die Patientinnen mit Blutung und Schock bei einer Entbindung hatten, laufend nachuntersuchen, um keinen beginnenden Fall zu übersehen und die Spätdiagnose zu vermeiden. Die Praktiker müssen darauf aufmerksam gemacht werden, daß es ein Leiden ist, dem sie jeden Tag begegnen können, da es keine Rarität darstellt.

Differentialdiagnose:

Differentialdiagnostisch ist an Hypophysentumoren (Adenome 80 %, Kraniopharyngiome 18 - 19 %, andere 1 - 2 %) und an Panhypopituitarismus: SIMMOND'sche Erkrankung zu denken. Es darf nicht vergessen werden, daß das SHEEHAN-Syndrom nicht mit einem Panhypopituitarismus auftritt und auch keine Kachexie aufzuweisen braucht. Zur Differentialdiagnose gehört auch die nervöse Anorexie, das Myxoedem der Erwachsenen (das sich nicht auf TTH-Zufuhr bessert), Neurosen, Nephrosen oder metastasierende Tumoren (7).

Laboruntersuchungen:

Mit Hilfe der Laboruntersuchungen muß nach pathologischen Werten durch die Störung der Funktion der untergeordneten Drüsen gesucht werden.

Die Röntgenuntersuchung wird meistens keine pathologischen Befunde ergeben. Die Sella ist normal konfiguriert. Gelegentlich ist bei der Lungenübersicht der Herzschatten vergrößert. Als Späterscheinung läßt sich eine Osteoporose nachweisen. Im EKG zeigt sich eine Niederspannung mit negativen T-Wellen in D₂ und D₃.

Für die Gonaden: Sinken der Oestrogenwerte im Urin (Östron + Östradiol 17 b und Östriol) bei der Vorderlappennekrose, die sich gelegentlich überhaupt nicht mehr nachweisen lassen (9).

Die Endometrium-Biopsie zeigt ein Bild der Atrophie. Der Vaginalabstrich entspricht einem Hypoöstrogenismus (8). Ebenso liegen die Werte des Gonadotropins niedrig.

Hinsichtlich der Schilddrüse: Herabgesetzte Werte des Grundumsatzes, jedoch nicht ganz so niedrig wie bei einem primären Hypothyreoidismus. Die Fixation des Radio-Jods ist vermindert; niedriges Jod-Protein, dessen Werte sich durch TTH-Zufuhr steigern lassen. Das Cholesterin ist meistens erhöht, jedoch können die Werte im Normbereich liegen.

Für die Nebennieren: Im Urin sind die 17-Ketosteroide und die 11-Glucokortikoide vermindert, ebenso die 17-Hydroxysteroides. Die Eosinopenieprobe (THORN'scher Test) liefert nach Gabe von ACTH für die Diagnose entscheidende Werte, da ACTH die Ausschüttung von Glucokortikoiden hervorruft, die bei der primären Nebenniereninsuffizienz immer fehlt. Die ROBINSON-KEPLER-POWER-Probe ebenso wie die COESTLER-POWER-WILDER-Probe, welche den Grad der Nebenniereninsuffizienz zeigen, sind positiv, jedoch bringen diese Untersuchungen Gefahren, da eine akute "Wasservergiftung" auftreten kann. Der Metabolismus der Kohlehydrate ist verändert (Nüchtern-Hypoglykämie, flache Kurve der provozierten Hypoglykämie, Anstieg der Empfindlichkeit auf Insulin). Man darf nicht vergessen, daß bei der Insulin-

empfindlichkeitsprobe ein irreversibler hypoglykämischer Schock ausgelöst werden kann. Die Magensaftuntersuchung zeigt eine Sub- oder Anacidität (5).

Zur Differentialdiagnose des Diabetes insipidus kann die Nikotinprobe durchgeführt werden (17).

SMITH und HOWARD (40) fanden in einer Gruppe von 4 Patientinnen das typische Bild einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz mit Schilddrüsen-, Nebennieren- und Ovarieninsuffizienz und bei 3 anderen Patientinnen das atypische Bild eines Hypopituitarismus, die angeblich eine gute Schilddrüsenfunktion, eine geringgradige Nebenniereninsuffizienz und geringgradig erniedrigte Werte der Gonadotropine zeigten. Folgende Werte fanden sich bei den Laboruntersuchungen: siehe Tabelle I.

Sie wandten folgende Methoden an: Für die Wertung der Fixation des J^{131} in 24 Stunden (normal 10 - 40 %) und für die Bestimmung des Proteinjods im Serum (PBJ normal 4 - 8 g%) konventionelle Proben. Für die Bestimmung der im Urin ausgeschiedenen 17-Ketosteroide in 24 Stunden (17-KS normal für erwachsene Frauen 6 - 14 mg) die Methode von KLENDSHAJ, FELDSTEIN und SPRAGUE und für die 17-Hydroxykortikosteroide im Harn (17-OHCS normal von 2,5 - 8 mg%) die Methode von CRANNY, modifiziert nach PORTER und SILVER. Blutzucker (normal 65 - 110 mg%) nach der Methode von NELSON, modifiziert von SOMOGYI. Die Urin-Gonadotropin-Bestimmung (normal über 6, aber unter 26 E. Ratte in 24 Stunden) erfolgte nach der Methode von KLINE-FELTER, ALBRIGHT und GRESWALD. Die Magnesiumwerte im Serum (normal 1,4 - 2,2 mEq/l) wurden nach der Methode von KUNKEL, PEARSON und SCHWIGERT gemessen.

Wenn das Ergebnis der ersten Messung der Fixation von J^{131} unter der Norm lag, wurde eine 1. m.-Dosis von TTH (10 E.) zusammen mit einer Dosis von J^{131} gegeben oder eine Dosis von 10 E. TTH während 4 Tagen und am 4. Tag eine erneute Gabe von J^{131} . Die Werte der 17-KS und der 17-HKS wurden 4 Tage hintereinander gemessen. In den letzten 2 Tagen wurden 24 E. ACTH i.v. infundiert. Die anderen Untersuchungen - um die Nebennierenfunktion zu beurteilen - waren nach ROBINSON, KEPLER, POWER (R.K.P.-Probe) zur Wassertoleranzbestimmung und die Insulintoleranzprobe mit 0,1 E./kg Gewicht Insulin.

Prognose:

Bei schweren Fällen mit langer Krankheitsanamnese ist eine schlechte Prognose anzunehmen. Es sind jedoch Fälle beschrieben, bei denen die Krankheit über 12 - 20 Jahre verlief. Das klinische Bild hatte folgende Phasen: Zu Beginn herrschte eine Gonadeninsuffizienz, später eine Schilddrüseninsuffizienz und zum Schluß eine Nebennierenrindeninsuffizienz mit Tod durch akutes Nebennierenversagen, das gewöhnlich trotz ärztlicher Überwachung durch Stress oder Sekundärerkrankung ausgelöst wurde. Die Patientinnen können viele Jahre normal weiter leben oder auch plötzlich in einen irreversiblen hypoglykämischen Schock kommen (13, 14). Es ist äußerst befriedigend zu hören, daß Frauen, die längere Jahre unter dem SHEEHAN-Syndrom litten, unter ärztlicher Behandlung schwanger wurden und starke, gesunde Kinder entbinden konnten (32, 48). In Anbetracht dessen, daß es sich um eine chronische Erkrankung handelt, darf die Behandlung nicht unterbrochen und muß ständig überwacht werden.

Behandlung:

Zweifelsohne ist das Hauptgewicht auf die Prophylaxe in Form einer gewissenhaften Geburtshilfe zu legen. Alle akuten Blutungen und Schockzustände während der Entbindung und im Wochenbett müssen befriedigend und schnell therapiert werden (8). Zumindest ist die Meinung mehrerer Autoren, unter anderen OLAYA RESTREPO (29), heute noch falsch, daß es sich um eine Krankheit handle, die auf dem besten Wege zum Aussterben sei. Es darf nicht vergessen werden, daß jedes Jahr mehr Fälle in der Literatur beschrieben werden. Beim SHEEHAN-Syndrom muß vor allem eine Substitutionstherapie mit den Hormonen der der Hypophyse untergeordneten Drüsen erfolgen, die bei korrekter

Anwendung und individueller Dosierung ausgezeichnete Erfolge erreichen kann. Die Applikation der fehlenden Tropicine hat bisher keinen Erfolg gezeigt (34, 43). Die Behandlung muß laufend überwacht werden. Es sind öfter Todesfälle beschrieben worden, bei denen die Behandlung unerklärlicherweise abgesetzt oder unterbrochen wurde (22). Es sollen auch rechtzeitig alle Nebenerkrankungen oder Komplikationen, die Änderungen in der Dosierung erforderlich machen, erkannt werden (22). Der Arzt muß die Patientin und ihre Angehörigen aufklären, daß es sich um eine chronische Erkrankung handelt. FAJANS beschrieb einen Fall von Hyperthyreose bei einer Patientin, die 3 Jahre lang fälschlich wegen einer Hypophysenvorderrappeninsuffizienz behandelt worden war (10). Es wurde diskutiert, ob in der Ätiologie der Hyperthyreose die Fehlfunktion der Hypophyse oder der Schilddrüse die Hauptrolle spielt (41, 45).

In früheren Arbeiten über das SHEEHAN-Syndrom wurde oft nur eine symptomatische Behandlung mit Haematopoetica, Vitaminen und hohen Dosen von Kochsalz angeführt, gelegentlich auch mit Doca- oder Testosteron-Salben mit Östrogenzusatz, die in der Schamgegend appliziert wurden (5, 22).

Man ist über die vielen beschriebenen Fälle überrascht, die während der Laboruntersuchungen zur Aufklärung der Diagnose ad exitum gekommen sind, u. a. nach Gabe von Insulin oder bei der ROBINSON-KEPLER-POWER-Probe. Es sind auch Fälle beschrieben, die wegen myxoedematösem Aussehen Schilddrüsenextrakte bekamen und bei denen gleichzeitig ein akutes Nebennierenversagen auftrat. Eine Behandlung soll mit einem Kortikosteroid begonnen werden, später ein Schilddrüsenextrakt und anschließend eine Monatsdosis von Testosteron gegeben werden. Die klinischen Erfahrungen (14) zeigen, daß die Zufuhr von

Testosteron bei diesen Patientinnen die Leistungsfähigkeit und das Wohlbefinden fördert.

Es ist empfehlenswert, mit minimalen Dosen anzufangen, die langsam bis zur optimalen Dosis gesteigert werden. Die erfolgreiche Therapie wird sich durch Normalisierung des Blutdruckes und des Grundumsatzes, durch Verschwinden der Bradypsychie, Asthenie, Adynamie und Anorexie und durch Besserung des Allgemeinzustandes der Patientin bemerkbar machen.

Unter den am häufigsten verwendeten Kortikosteroiden sind zu erwähnen: Hydrocortison: 10 - 20 mg tgl. (14), Cortison-Acetat: 25 mg (40), Dexametason: 0,5 - 0,75 mg (46). Bei Schilddrüsenextrakten beginnt man mit einer Dosis von 16 mg tgl., meistens sind 65 - 120 mg tgl. ausreichend. Eine 100 mg-Dosis von Testosteron monatlich wird zusätzlich empfohlen (14).

Es ist angebracht, einen künstlichen Zyklus herbeizuführen (z. B. mit 0,05 mg Äthinyl-Östradiol tgl. vom 5. - 25. Tag und 5 mg Noräthyl-Progesteron tgl. vom 16. - 25. Tag). In anderen Fällen wird das Auslösen von Zyklen mit Gonadotropin empfohlen. Die ausgezeichnete psychologische Wirkung der Pseudomenstruationen zeigt sich in Optimismus und guter Laune der Patientin (hiermit kann es auch zu einer "provozierten Schwangerschaft" kommen) (32). Wenn sich die Patientin im hypoglykämischen Schock oder in einem akuten Nebennierenversagen infolge interkurrenter Erkrankung befindet, ist die intravenöse Zufuhr von Hydrokortison angebracht. Eine psychiatrische Behandlung ist in vielen Fällen angezeigt.

Klinische Beobachtungen:

Kurze Zusammenfassung der Krankengeschichten der beobachteten Patientinnen (Übersicht s. Tab. II).

Fall Nr. 1:

E.S. de P., 35 Jahre alt, aus San Marcos, Sin., die zum ersten Mal am 15. 6. 1960 untersucht wurde. Es handelte sich um eine in ihrer Umgebung sehr bekannte Frau, die auf einem weit abgelegenen Gut in einer sehr armen und unzivilisierten Gegend wohnte. Bis zu ihrer zweiten Entbindung war sie absolut normal gewesen. Nach der Entbindung war die Frau völlig umgewandelt und wurde als Opfer einer Hexerei bezeichnet. Zur früheren Anamnese ist außer den üblichen Kinderkrankheiten und Malaria nichts Bedeutendes zu beschreiben.

Jetzige Anamnese: Vor 14 Jahren bei ihrer zweiten Entbindung kam es zu einer massiven Blutung mit Kollaps, Schock und Bewußtlosigkeit von 48 Stunden. Anschließend trat hohes Fieber auf. Als diese akute Krise überwunden war, blieb die Laktation aus; der Allgemeinzustand verschlimmerte sich zunehmend, bis sich das Bild einer ausgeprägten Bradypsychie, Bradylalie, Asthenie und häufiger Kreislaufkollapse zeigte. Die Amenorrhoe persistierte, es kam zum Verlust der Libido und zu einer Apathie, die so ausgeprägt war, daß die Patientin pflegebedürftig wurde und sich nicht mehr um ihr Kind kümmern konnte. Befund: Die myxoedematöse Patientin, die wesentlich älter aussieht als ihrem Alter entspricht, ist wegen der ausgeprägten Bradypsychie und Bradylalie vernehmungsunfähig.

Die Haut ist trocken, rau, flockig, die Haare fühlen sich dünn und zerbrechlich an, die Mammae sind atrophisch, das Genitale senil. Es besteht ein Hypertonus von 80/60 mm Hg, der Puls beträgt 45/min.. Es findet sich keine Kachexie. Wegen der finanziellen und häuslichen Verhältnisse sind keine Laboruntersuchungen durchführbar.

Therapie: 0,8 mg Dexametason 2 x tgl. über 3 Tage, am 4. Tag wird außerdem 16 mg Proloid (Schilddrüsen-extrakt) gegeben. Eine deutliche Besserung des klinischen Bildes ist bald zu erkennen. Die Dosierung wird erfolgreich eingestellt auf 2 x 0,4 mg Dexametason mit 65 mg Proloid. Bei der Patientin besteht unter anderem eine Angstpsychose wegen der 14 Jahre bestehenden Amenorrhoe, so daß das Einsetzen von Pseudomenstruationen einen erstaunlich guten psychischen Effekt hatte (0,05 mg Äthinyl Östradiol vom 5. - 25. Tag und Noräthyl-Progesteron 5 mg tgl. vom 16. - 25. Tag).

Die Patientin war 3 Monate nach Beginn der Behandlung vollkommen arbeitsfähig, so daß sie Kühe melken und Holz hacken konnte. Die Normalisierung des Ehelebens hat viel Geduld und Mühe gekostet und hat vom Ehemann, der mit seiner Frau 14 Jahre lang umsonst bei Ärzten und Hexenmeistern ein Wundermittel für ihre Krankheit gesucht hatte, viel Verständnis verlangt.

Fall Nr. 2:

M.R.B.B., 37-jährige Patientin, die zum ersten Mal am 28. 3. 1956 untersucht wurde. 3 Monate vor der Untersuchung erlitt sie eine schwere Blutung nach einer Entbindung. Nach 4-tägiger Bewußtlosigkeit bekam sie eine Facialispause, die 3 Wochen anhielt. 2 Monate lang bestanden hohe Fieberschübe. Jetzt klagte sie über Polyurie, Polydipsie, trockenen Mund, ausgeprägte Asthenie, Obstipation mit Durchfallschüben und Amenorrhoe. Zur gynäkologischen Anamnese wäre zu erwähnen, daß die Patientin nach 7-jähriger kinderloser Ehe 3 normale Geburten hatte. Vor 2 Jahren wurde eine Unterleibsoperation durchgeführt.

Laboruntersuchungen: Am 23. 3. 1956 2,72 Mill. Erythrozyten, 4,4 g Haemoglobin, 24 120 Leukozyten. Bilirubin 0,02 mg%, Thymol 5 E., Blutsenkungsgeschwindigkeit in

der ersten Stunde 5, Gesamteiweiß 4,5 g%, Blutzucker 84 mg%. Kreatinin 2,5 mg%. Grundumsatz -23 %.

Befund: Extrem blasse Patientin, die 49,8 kg schwer ist bei 160 cm Größe. Augenhintergrund unauffällig. Thorax o. B.. Blutdruck 100/60 mm Hg, Puls 60/min.. Abdomen o. B.. Reflexe o. B..

Es wurde eine Behandlung mit 3 x 65 mg Schilddrüsenextrakt in 24 Stunden und 12,5 mg Cortison-Acetat 12-stündlich durchgeführt. Außerdem erhielt sie 0,1 mg Äthinyl-Östradiol vom 1. - 16. Tag jedes Monats und 5 mg Metallotin (Alphamethyl-19-Nortestosteron) 12-stündlich vom 13. - 26. Tag jedes Monats. Mit dieser Behandlung besserte sich das klinische Bild. Es kam zur Pseudomenstruation bei der Patientin. Der Grundumsatz stieg auf -15 %.

Fall Nr. 3:

E.N.U., 50 Jahre alt, die zum ersten Mal am 11. 5. 1961 untersucht wurde. 2 Jahre vor der Untersuchung erlitt die Patientin eine Fehlgeburt im 7. Monat; anschließend eine starke Blutung mit Kollaps, die eine Ausschabung notwendig machte. Die Patientin war 48 Stunden im schweren Schockzustand. Bei der Patientin, die 4 gesunde Kinder hat, wurde vor 18 Monaten eine Hysterektomie aus unbekannten Gründen durchgeführt.

Die myxoedematöse Patientin war 162 cm groß und wog 64,4 kg. Der Blutdruck betrug 120/80 mm Hg mit einem Puls von 100/min.. Bei der Untersuchung war die Patientin auffallend apathisch, und sie klagte lediglich über einen leichten Druckschmerz im linken Unterbauch.

Die Laboruntersuchung ergab vor der Behandlung 5,2 Mill. Erythrozyten, 16 g% Haemoglobin, 4 800 Leukozyten, Kreatinin 1,6 mg%, Blutzucker 66 mg%. Grundumsatz -28 %.

Lungenübersicht und Schädelaufnahme normal.

Nach der Behandlung mit 25 Mikrog. Trijodothyronin 3 x tgl. und 37,5 mg Cortison-Acetat tgl., 25 mg Thyreoglobulin 12-stündlich und 125 mg Östronsulfat tgl. besserte sich der Allgemeinzustand der Patientin wesentlich. Die Dosierung wurde so eingestellt, daß sie mit 5 mg Cortison-Acetat und 65 mg Schilddrüsenextrakt tgl. sowie 5 mg Dienöstrom während 20 Tagen im Monat vollkommen beschwerdefrei war.

Fall Nr. 4:

A.M.M.R., 28 Jahre alt, I.N.C. (Instituto Nacional de Cardiologia) (J.-Nr. 73841), untersucht zum ersten Mal am 10. 11. 1960. Vor 9 Monaten bei einer schweren Entbindung mit dem Versuch einer hohen Zange und schließlichem Kaiserschnitt trat eine massive Blutung auf, die eine Infusion von 1000 ml Blut erforderlich machte. Die Patientin gab an, leichte Zyanose der Hände, Taubheitsgefühl in den Unterschenkeln und in letzter Zeit größere Kälteempfindlichkeit zu haben. Die Haare der Schamgegend seien bisher nicht nachgewachsen. Sie habe keine Laktation gehabt. Außerdem bestanden Anorexie, Asthenie, Adynamie, Schwindelanfälle und Verlust der Libido.

Bei der Untersuchung fiel bei der bleichen Patientin die trockene Haut auf, die im Bereich des Halses braun verfärbt war. Blutdruck 95/70 mm Hg. Atrophische Mammae, rauhe Stimme und verlangsamte Reflexe. Außerdem Bradypsychie und Bradylalie.

Laboruntersuchungen: 3,5 Mill. Erythrozyten, Albumin 4,95 g, Globulin 2,55 g, Kreatinin 1,5 mg%, Cholesterin 348 mg%, Natrium 125 mäg/l, Chlor 95 mäg/l, Kalium 4,3 mäg/l, die Blutsenkungsgeschwindigkeit betrug 32/61 mm. Die Behandlung wurde mit 80 mg Proloid (Schilddrüsenextrakt) tgl. begonnen. Der Allgemeinzustand der Patientin besserte sich. Sie war nicht mehr so kälteempfindlich.

Später wurde 1,25 mg Premarin (Östrogene der schwangeren Stute) während 20 Tagen zugegeben, außerdem ein Cortisonpräparat. Die Patientin erholte sich, nahm an Gewicht zu, und das Schambeinhaar fing an zu wachsen. Es wurden Östrogene und Progesteron später zugegeben, so daß das Einsetzen von Pseudomenstruationen erreicht wurde.

Die Kontrolluntersuchungen vom 3. 3. 1961 ergaben: Erythrozyten 4,1 Mill., Haemoglobin 10,8 g%, 5 100 Leukozyten, Jod-Protein im Serum 4,35 mg, Fixation von J^{131} 9,25 % in den ersten 6 Stunden und 9,8 % in 24 Stunden. Im Juli 1961 betrug der Grundumsatz -9 %.

Fall Nr. 5:

F.C.H.Z., I.N.C. (J-Nr. 76879), 43-jährige Patientin, die zum ersten Mal am 19. 9. 1961 untersucht wurde. Die Krankheit begann vor 15 Jahren nach einer starken post partum-Blutung. Die Patientin konnte sich nie richtig erholen, es traten langsam zunehmende Asthenie, Anorexie, Bradylalie, Bradypsychie und trockene Haut auf. Sie klagte über Kopfschmerzen, Amenorrhoe, myxoedematöses Aussehen und Verlust der Libido sowie starke Kälteempfindlichkeit. Sie beobachtete in den letzten Monaten zunehmende generalisierte Oedeme.

Bei der Untersuchung war der Herzspitzenstoß kaum fühlbar. Blutdruck 80/65 mm Hg, Puls 45/min., äußerst verlangsamte Reflexe, kein Schamhaar, keine Achselhöhlenbehaarung.

Die Laboruntersuchungen ergaben bei der Erstuntersuchung 4,2 Mill. Erythrozyten, 12,8 g% Haemoglobin, 6,75 mg% Jod-Protein im Serum. Der Grundumsatz betrug -24 %. Im EKG war eine Niederspannung mit negativer T-Welle in V 3 und V 6 zu erkennen. Es wurde bei der Patientin eine Behandlung mit 25 mg Cortison 3 x tgl. und 25 mg Cinomel (Trijodothyronin) in 24 Stunden eingeleitet. Die Dosierung

wurde langsam verändert, bis sie bei 10 mg Cortone tgl. und 12,5 mg Trijodothyronin tgl. erfolgreich blieb. 2 Monate nach Beginn der Behandlung betrug das Cholesterin 226 mg%, Jod-Protein im Serum 2,5 mg%, Blutzucker 99 mg%, 17-Ketosteroid 5,5 mg in 24 Stunden und 17-Hydroxysteroid 7,9 Mikrog%. Am 31. 10. 1961 (nach Behandlungsbeginn) fand man: 17-Ketosteroid 3,6 mg in 24 Stunden und 17-Hydroxysteroid 8,2 Mikrog%; nach Gabe von 40 E. ACTH 3,9 mg der 17-Ketosteroid in 24 Stunden und 13,1 Mikrog% der Hydroxysteroid und 302 Eosinophile/mm³; nach Gabe von 80 E. ACTH fand sich 5,9 mg der 17-Ketosteroid in 24 Stunden und 14,3 Mikrog% der 17-Hydroxysteroid. Nach Zufuhr von 120 E. ACTH betrugen die Werte der 17-Ketosteroid 7,7 mg in 24 Stunden und die 17-Hydroxysteroid betrugen jetzt 15,5 Mikrog% mit 15 Eosinophilen/mm³. Der Grundumsatz betrug am 15. 12. 1961 -6 %.

Fall Nr. 6:

J.B.V. (I.N.C., J.-Nr. 71049), 44-jährige Patientin, die zum ersten Mal am 25. 7. 1960 untersucht wurde. 3 Jahre vor der Untersuchung begann nach einer schweren Entbindung, die eine Bluttransfusion erforderlich machte, die Krankheit mit zunehmender Bradypsychie und Bradylalie. In der Zwischenzeit war diese so ausgeprägt geworden, daß bei der Patientin keine Anamnese zu erheben war. In der letzten Zeit bestand zunehmende Anorexie und Schwäche, seit einem Jahr zunehmende Atemnot. In den letzten 10 Monaten haemoptoisches Sputum. Kopfschmerzen und leichter Temperaturanstieg gegen Abend traten seit etwa 2 Monaten auf. Vor einem Jahr war wegen einer starken Gastroenteritis eine Bluttransfusion sowie eine massive Infusionstherapie erforderlich. Gynäkologische Anamnese: 13 normale Entbindungen, Amenorrhoe seit der letzten Entbindung.

Bei der Untersuchung war die Bradypsychie und Bradylalie der Patientin äußerst auffällig. Sie war 147 cm groß und wog 46 kg. Zähne in sehr schlechtem Zustand. Blutdruck 100/70 mm Hg. Puls 70/min. Angeborenes Haemangiom an der Vorderseite des Thorax. Herzspitzenstoß nicht palpabel. Herzgeräusche schwach zu hören. Haut trocken mit Schuppen. Verlust des Achselhöhlen- und Schambeinhaares. Atrophische Mammæ. Die Lungenübersicht erwies einen vergrößerten Herzschatten.

Behandlung: Sie wurde mit 25 mg Cortone und 16 mg Proloid (Schilddrüsenextrakt) 12-stündlich angesetzt. Der Allgemeinzustand der Patientin besserte sich erstaunlich schnell, und sie befand sich nach kurzer Zeit weitgehend beschwerdefrei. Wegen der äußerst schlechten finanziellen Lage der Patientin wurde die Behandlung umgesetzt auf eine Ampulle Depot-Cortison 100 mg alle 25 Tage mit 1 Tbl. Schilddrüsenextrakt 16 mg tgl..

Die Laboruntersuchungen vor der Behandlung ergaben: 4 Mill. Erythrozyten/mm³, 5 000 Leukozyten, Haemoglobin 11,09 g%, Cholesterin 165 mg%, Blutzucker 84 mg%, Gesamteiweiß 7,3 mg%, Grundumsatz -26 %. Im Sputum waren Blutspuren zu erkennen, jedoch keine säurefesten Stäbchen nachzuweisen. Jod-Proteine im Serum 16,6 Mikrog% (erhöht, da bei der Patientin eine antiamoebische Behandlung mit einem jodhaltigen Präparat durchgeführt wurde). Die Probe von ROBINSON-KEPLER-POWER ergab am 25. 10. 1960: 360 ml Harn in der Nacht, 46 ml bei der ersten Miktion, 36 ml in der zweiten und 32 ml in der dritten Portion.

Fall Nr. 7:

M.M.D. (H.C.M., Hospital Central Militar, J.-Nr. 145094), wurde zum ersten Mal am 16. 5. 1957 untersucht. 30-jährige Patientin, deren Krankheit vor 14 Jahren nach einer Tot-

geburt begann. Zunächst Unregelmäßigkeit bei der Menstruation, die später ausfiel und seit 3 Jahren vollkommen fehlte. Zunehmende Asthenie, Adynamie, Anorexie, Schwäche, Verlust der Libido, Verlust der Scham- und Achselhöhlenhaare, Stirnglatzenbildung. Zunehmende ausgetrocknete Haut, hyperpigmentierte Zonen, Kälteüberempfindlichkeit.

Bei der Untersuchung hatte man den Eindruck, man stehe vor einer äußerst ermüdeten Patientin. Ausgeprägte Karies. Seniles äußeres Genitale. Atrophische Mammæ. Schmerzhaftes palpables Colon. Atrophische Gebärmutter. Blutdruck 110/70 mm Hg. Puls 68/min..

Die Laboruntersuchungen bei der Erstuntersuchung ergaben: 4 Mill. Erythrozyten/mm³, 5 000 Leukozyten/mm³, Blutzucker 80 mg%, Natrium 144 mäg/l, Kalium 4,3 mäg/l. EKG mit Niederspannung und negativer T-Welle. Jodresorption in 24 Stunden 45,9 %. Die induzierte Eosinopenie mit ACTH ergab keine verwertbaren Werte. Die Endometrium-Biopsie zeigte eine Atrophie der Schleimhaut infolge sekundärer ovarialer Insuffizienz.

Behandlung: Sie wurde mit 10 mg Prednison und 32 mg Schilddrüsenextrakt tgl. begonnen. Später erhielt die Patientin 1,25 mg Premarin (Östrogene der schwangeren Stute) 3 x am Tag während 20 Tagen und synthetische Gestagene an 3 Tagen im Monat. Die Beschwerden waren unter dieser Behandlung vollkommen rückgängig.

Fall Nr. 8:

G.D.R. (H.C.M., J.-Nr. 281024-21), 21-jährige Patientin, die am 29. 8. 1960 zum ersten Mal untersucht wurde. 20 Monate vor der Untersuchung, nach ihrer ersten Entbindung, die äußerst schwierig war und einen Klinikaufenthalt mit Bluttransfusionen erforderlich machte, begann die Erkrankung mit psychischer Labilität, Verlust der Schambein- und Achselhöhlenhaare, Verlust der Libido, Apathie und Kopfschmerzen.

Bei der Untersuchung fand sich ein seniles äußeres Genitale und atrophische Mammae, hypertrophe Rachenmandeln, Blutdruck 70/40 mm Hg bei einem Puls von 68/min.. Die Laboruntersuchungen ergaben vor der Behandlung: 3,6 Mill. Erythrozyten/mm³, 8 000 Leukozyten/mm³, Blutzucker 98 mg%, Kreatinin 1,1 mg%, Cholesterin 215 mg%. Der Grundumsatz betrug -16 %. EKG mit negativer T-Welle in AVL und V 6. Schädelübersichtsaufnahme normal.

Behandlung: Sie wurde mit 25 mg Cortison-Acetat und 16mg Schilddrüsenextrakt 12-stündlich begonnen. Später wurde der Patientin ein Anabolikum i.m. dazu gegeben. Das Allgemeinbefinden der Patientin besserte sich wesentlich. Bei der Durchführung einer Tonsillektomie kam es zu einer akuten Nebennierenrindeninsuffizienz mit einer ausgeprägten Tachypnoe bei Kreislaufkollaps und Zyanose, die aber mit der intravenösen Zufuhr von Solu-Cortef (Hydrocortison-Natrium-Succynat) beherrscht werden konnte.

Diskussion:

Das SHEEHAN-Syndrom ist die Folge einer Hypophysenvorderlappennekrose, die durch eine in situ gebildete Thrombose der Hypophysenvorderlappengefäße nach einer schweren Entbindung mit starkem Blutverlust und Schock verursacht wird (30, 42, 13, 25, 2, 34, 35).

Die daraus resultierende Hypophysenvorderlappeninsuffizienz ist dabei nicht wie bei dem Morbus SIMMONDS als ein Panhypopituitarismus zu erkennen. Als Folge der Hypophysenvorderlappennekrose leidet beim Ausfall des Hypophysenvorderlappens als stimulierenden Organs der abhängigen Drüsen zunächst die Funktion der Gonaden, später die der Schilddrüse und zuletzt die der Nebennieren (2, 32).

Die post partum-Nekrose des Hypophysenvorderlappens ist die Folge eines über 2 Stunden lang bestehenden Spasmus der kleinen Arterien im Bereich des Hypophysenstiels. In dieser Zeit ist die Minderdurchblutung des Hypophysenvorderlappens so ausgeprägt, daß das Parenchym irreversible Veränderungen erleidet (38).

Als Sekundärfolge dieser Ischämie bildet sich im Sinus des Hypophysenvorderlappens eine Thrombose.

Die Blutversorgung des Hypophysenvorderlappens ist unabhängig von der des Hinterlappens. Wesentlich ist, daß kein arterielles Blut direkt das Parenchym der Adenohypophyse erreicht. Die Arteria hypophysaria anterior versorgt zunächst den Hypophysenstiel, wo sich ein Portalsystem bildet, das später sein Blut in die Sinusoide des Hypophysenvorderlappens ausschüttet. Die Arteria hypophysaria inferior versorgt hauptsächlich den Hypophysenhinterlappen (38).

In etwa der Hälfte der Fälle von Hypophysenvorderlappennekrose ist über 97 % des Parenchyms betroffen (37, 49). Selbst bei den ausgeprägtesten Nekrosen sind immer kleine Parenchymbezirke verschont geblieben. Diese sind hauptsächlich an folgenden Stellen zu erkennen:

- a) In der Pars tuberalis des Hypophysenstiels, die wegen der unmittelbaren Nachbarschaft mit dem Portalsystem erhalten bleibt und auch eine weitgehend normale Funktion weiter ausübt.
- b) Ein geringer Subkapsularbezirk am Lateralpol, der von der unteren Kapselarterie ernährt wird, jedoch in seiner Funktion unwesentlich bleibt.
- c) Eine schmale Schicht von Hypophysenparenchym direkt unterhalb der Kapsel, die höchstwahrscheinlich durch Diffusion aus Gefäßen der Dura versorgt wird, jedoch auch keine Bedeutung für das klinische Bild hat.

Diese geringen erhaltenen Parenchymbezirke (hauptsächlich das keilförmige Gebiet an der Vorderseite der Pars tuberalis) sind dafür verantwortlich, daß es bei dem SHEEHAN-Syndrom keinen "Panhypopituitarismus" gibt (34).

Das klinische Bild, das durch den Ausfall der hypophysenabhängigen Drüsen verursacht wird, wird durch folgende Befunde gekennzeichnet:

Als Folge des Prolaktinausfalles beobachten die Patientinnen eine Agalaktie und eine progrediente Mammatrophie (Fall 1 bis 8).

Durch den Ausfall von F.S.H. und L.H. bekommen die Patientinnen eine Amenorrhoe und eine zunehmende Atrophie der Genitalorgane (Fall 1, 2, 4, 5, 6, 7 und 8). Es ist eine Uterusinvolution und senile Atrophie der Vulva und Vagina zu erkennen. Ebenso findet man bei der Untersuchung eine verminderte Östrogenausscheidung und eine monophasische Basaltemperaturkurve (Fall 5).

Infolge Fehlens von M.S.H. beobachten die Patientinnen eine Depigmentierung der Mamillen, der Vulva und der Linea nigra (12, 24) (Fall 1 und 4).

Als Folge der TSH-Verminderung bekommen die Patientinnen eine zunehmend trockene kalte rauhe Haut, zunehmenden Verlust der Achselhöhlenbehaarung sowie keinen Nachwuchs der Schamhaare (Fall 1 - 8), Obstipation, wechselnd mit Diarrhoe (Fall 1 und 8), Überempfindlichkeit gegenüber Kälte (Fall 1 - 8), Augenlidoedeme, rauhe Stimme. Bei der Untersuchung fällt das myxoedematöse Aussehen der Patientinnen auf (besonders bei Fall 1, 6 und 5), starke psychische Verlangsamung (Fall 1, 6 und 7), Bradylalie, verlangsamte Reflexe, Hypotonus, Hypothermie.

Labortechnisch findet sich eine negative N-Bilanz, verminderte Glomerulusfiltration, gelegentlich erhöhtes Cholesterin im Serum, Abnahme des proteingebundenen Jod im Serum, verminderte Bindung des radioaktiven Jods (Normalisierung nach TSH-Zufuhr).

Röntgenologisch ist ein leicht vergrößerter Herzschatten zu erkennen und im EKG Niederspannung und negative T-Welle bei verschiedenen Ableitungen.

Als Folge einer verminderten ACTH-Produktion beobachten die Patientinnen: Anorexie, Adynamie, fehlende Sekundärbehaarung, Verlust der Libido (Fall 1 - 8). Bei der Untersuchung findet man eine Hypotonie, hypoglykämische Krisen, hypochrome Anaemie, Lymphozytose, Eosinophilie, verminderte Magensäure, normalen KEPLER-POWER-ROBINS-Test, keine Eosinopenie durch Insulin, verminderte 17-Ketosteroide; später treten Achylie sowohl des Magensaftes wie der Pankreassaftproduktion auf (1, 34, 35, 49).

Das SHEEHAN-Syndrom tritt sicherlich häufiger auf, als allgemein vermutet wird; es wird behauptet, daß es gleich häufig vorkommt wie das ADDISON-Syndrom (20).

Eine genaue Zahl über seine Häufigkeit festzustellen, wird wohl kaum gelingen, da mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, daß das SHEEHAN-Syndrom in sozial schlechten Verhältnissen öfter auftritt als in den Orten, wo der Bevölkerung eine regelrechte ärztliche Betreuung geboten wird. So war es möglich, in der eigenen Praxis und in einigen Krankenhäusern der Stadt Mexico 8 erst seit kurzem entdeckte Fälle zu beobachten.

Erfahrungsgemäß ist bekannt, daß gerade in ungünstigen Verhältnissen weder zuverlässige noch gründliche Statistiken erhoben werden können.

Es wird in einer Arbeit beschrieben, daß 1958 in Kuba die Häufigkeit 0,8 % bei 10 000 Entbindungen betrug (29).

Es ist zu erwarten, daß bei der zunehmenden Einführung der Sozialmedizin die Incidenz des SHEEHAN-Syndroms sich senken müßte, jedoch werden parallel dazu mehr Fälle beschrieben werden. Es tritt sogleich die Frage auf, ob jetzt mehr Fälle gefunden werden, da bessere Möglichkeiten bestehen, die Erkrankung überhaupt erst zu entdecken, oder ob die Zunahme der bekannten Fälle eine echte Zunahme der Frequenz des SHEEHAN-Syndroms ist.

Die Diagnose dürfte im Allgemeinen nicht schwer fallen wenn man an diese Krankheit denkt. Wenn eine Patientin untersucht wird, die selbst angibt, daß sie nach ihrer letzten Entbindung nicht wieder dieselbe wie früher wurde (29), und zusätzlich folgende drei Symptome erwähnt: Blutung oder Schock während der letzten Entbindung, Ausfall der Laktation und Amenorrhoe, dann ist so gut wie immer die Diagnose gesichert (42, 30, 1).

Das hält auch unter schlechten Bedingungen und mit nur wenigen Untersuchungen wie bei Fall 1.

Bei der Untersuchung fällt bei den Patientinnen ihr myxoedematöses Aussehen, ihre Bradylalie, Bradypsychie und Adynamie auf. Die Mammæ erscheinen atrophisch und das Genitale senil.

Die Laboruntersuchungen werden sich mit der Minderfunktion der dem Hypophysenvorderlappen untergeordneten Drüsen befassen. Bei der Prüfung der Funktion der Gonaden erkennt man: Niedrige Urin-Östrogene, gelegentlich so herabgesetzt, daß sie nicht mehr nachzuweisen sind (9). Die Endometrium-Biopsie zeigt das Bild der Atrophie (Fall 7).

Der Vaginalabstrich entspricht einem Hypoöstrogenismus (8). Bezüglich der Schilddrüse erkennt man: Erhöhtes Cholesterin, herabgesetzte Grundumsatzwerte. Das Jod-Protein im Serum ist vermindert, jedoch steigt es nach Zufuhr von TTH, dasselbe ist bei der verminderten Fixation des Radio-Jod zu beobachten (4).

Hinsichtlich der Nebennieren sind die 17-Ketosteroide und die 11-Glukocortikoide vermindert, ebenso die 17-Hydroxysteroiden. Diese können gelegentlich nach Zufuhr von ACTH steigen. Der THORN'sche Test gibt für die Diagnose entscheidende Werte, da ACTH die Ausschüttung von Glukocortikoiden hervorruft, die bei der primären Nebenniereninsuffizienz immer fehlt.

Die Blutzuckerwerte sind leicht erniedrigt, die Magensaftuntersuchung zeigt eine Sub- oder Anacidität (5, 49).

Die Behandlung besteht in einer individuell angebrachten Substitution der Hormone der peripheren Drüsen. Bei gut eingestellter Dosierung ist der Erfolg an der Besserung des klinischen Bildes der Patientinnen leicht zu erkennen (26, 29, 41, 45) (Fall 1 - 8).

Eine Gabe von 0,5 - 0,75 mg Dexamethason (46), 65 mg Schilddrüsenextrakt tgl., dazu das Einleiten von Pseudomenstruationen, ist in der Regel mit guten Ergebnissen verbunden (46) (Fall 1 - 8).

Es wurde beobachtet, daß auf eine monatliche Gabe von 100 mg Testosteron sich das Wohlbefinden der Patientinnen deutlich besserte (14) (Fall 1). Dieses beruht höchstwahrscheinlich auf der Tatsache, daß Testosteron den Eiweißstoffwechsel einreguliert (STAEMLER).

Die Prognose ist bei frühzeitig diagnostizierten Fällen unter einer regelmäßigen und routinemäßig kontrollierten Therapie optimistisch zu beurteilen. Es wurden Überlebenszeiten bis zu 20 Jahren beschrieben (1, 35), jedoch ist die Überlebenszeit in vielen Fällen sicher höher. Die Frauen können ein weitgehend normales Leben führen, und es sind mehrere Fälle beschrieben, in denen die Patientinnen erneut entbunden hatten (14, 34, 32).

Zusammenfassung:

Nach Beobachtung eigener Fälle von SHEEHAN-Syndrom, die unter primitiven Bedingungen in unzivilisierten Gebieten behandelt werden mußten, wurde eine Reihe weiterer klinischer SHEEHAN-Syndrome aus anderen Krankenhäusern der Stadt Mexiko kritisch untersucht. Die einschlägige Literatur über diese Form der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz wurde diskutiert und die wichtigsten Punkte herausgestellt.

Der Fall Nr. 1 ist extra zu unterstreichen. Es ist anzunehmen, daß unter denselben Bedingungen wie dieser noch viele undiagnostizierte Fälle zu finden wären und bei denen wegen der extremen Armut nicht möglich ist, die einfache und erfolgreiche Behandlung durchzuführen.

Das SHEEHAN-Syndrom tritt weitaus häufiger auf als erwartet wird. Immer nach schweren Geburten mit hohen Blutverlusten kann das typische Bild des Syndroms auftreten, das auf einer hochgradigen Nekrose des Hypophysenvorderrappens infolge einer Ischämie und späteren Thrombose beruht.

Es ist bei folgender Anamnese an die Erkrankung zu denken:

- a) Schwere Blutung unter oder nach der Geburt;
- b) Ausbleiben der Laktation;
- c) Amenorrhoe.

Bei der Untersuchung ist das myxoedematöse Aussehen, die Bradylalie, Bradypsychie und Asthenie leicht zu erkennen. Eine Mammaatrophie, ein seniles Genitale sowie ein Hypotonus sind ebenso zu erwarten. Bei der Laboruntersuchung ist eine leichte Anaemie zu erkennen, niedrige Nüchternblutzuckerwerte, niedrige 17-Hydroxykortikoide sowie 17-Ketosteroide. Der Grundumsatz ist herabgesetzt sowie die Jod-Protein-Werte und die Fixation des Radio-Jods.

Die Behandlung ist einfach und individuell zu gestalten. Sie besteht in der Substitution der fehlenden Hormone der peripheren Drüsen, die durch den Ausfall der Hypophysentrophine insuffizient geworden sind.

Zu empfehlen ist: 0,5 - 0,75 mg Dexamethason oder 25 mg Cortison mit 65 mg Schilddrüsenextrakt tgl.. Die zyklische Zufuhr von Östrogenen und Gestagenen zur Auslösung von Pseudomenstruationen zeigt sich ebenso erfolgreich. Die monatliche Gabe von 100 mg Testosteron zur Hebung des psychischen Wohlbefindens der Patientin durch die Einre-

gulierung des Eiweißstoffwechsels ist ebenso zu empfehlen.

Die Prophylaxe besteht hauptsächlich in einer prompten und ausreichenden Schocktherapie bei schweren Geburten sowie in einer Ausweitung der ärztlichen Hilfe, die auch die abgelegensten Gebiete erreicht.

Tabelle I:

Laborbefunde bei der Erstuntersuchung von 4 Patienten mit dem klassischen Bild einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz und bei 3 weiteren atypischen Fällen (40).
(Nach SMITH u. HOWARD).

Fall	1	2	3	4	5	6	7
Hb (g%)	9.6	9.4	10.3	9.8	6.9	13.1	12
Rest-N i.Ser. (mg%)	22	30	28	18	12		17
Na i.Ser. mg/l	140.0	138.0	137.8	134.4	142.8	140.0	141
K " "	4.6	5.2	4.9	4.9	3.6	4.2	5
CO ₂ " "	25.4	26.2	29.8	29.4	19.3	28.8	28
Cl ² " "	97.0	105.0	95.0	103.0	103.9	97.0	103
Ca " "	10.0	10.6		8.2	10.1	9.0	
PO ₄ " "	4.2	4.9		5.2	3.0	5.3	
Mg ⁴ " "		1.7		1.4		1.9	
Fixation J ¹³¹ in 24 Std. %							
Kontrolle	O.C	4.7	1.6	4.1	31.9	19.6	23
nach 10 E. TSH			10.5				
10 E. TSH x 4 Tage	0.4	24.4					
PEI i.Ser. ug/100ml	2.3	20.0	1.7	2.0	4.5	3.1	4
Cholesterin	296	424	278	234	136	463	181
17 KS mg/24 Std. 1. Tg.	0.7	0.9	0.8	1.3	0.7	4.1	3
2. Tag	1.1	1.2	0.6	2.5	0.5	3.2	2
3. Tag 25 E. ACTH	0.6	1.4	1.5	2.8	1.8	6.4	4
4. Tag 25 E. ACTH	1.3	2.0	2.8	3.5	3.6	11.5	5
R.K.P.							
Nachtvol. 9 Std. ml	100	250	260	400		360	230
Max. Vol. Std. ml	30	40	36	50		440	120
Blutzucker mg%	75	70	65	64	80	75	60
Insulinverträglichkeit							
20 min. nach Insulin		38		25	19	18	18
30 min. " "		24		15		16	27
45 min. " "		28		x		23	34
60 min. " "		28				28	41
90 min. " "		23				28	41
120 " " "		28				24	55
Gonadotrophinen im Harn							
muu/24 Std./Zahl d. Unters.							
b. Spiegel v. 6.5	2	2	2	3	2		
6.5 - 13			2			2	
13 - 52						2	
52 - 104							

x Abgesetzt wegen Unverträglichkeit mit Hypoglykaemie.

Tabelle II:

Befunde bei der Erstuntersuchung der in der Arbeit
beschriebenen Fälle von SHEENAN-Syndrom.

Fall-Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8
Alter	35	37	50	28	43	44	30	22
Zeit zwischen Partus und Diagnose (in Monaten)	168	3	24	9	180	36	160	20
Blutung intra partum	xxxx	xxxx	xxxx	xxx	xx	xxx	xxx	xxx
Dauer des Schocks (in Stunden)	48	96	48					
Bluttransfusion				1000		+		
Agalaktie	+	+		+	+	+	+	+
Amenorrhoe	+	+		+	+	+	+	+
Grundumsatz (in %)		-23	-28	-30	-24	-26	-23	
Cholesterol (in mg%)				348	233	165		215
Jod-Protein (in Microg%)			3.8	9.3	6.7	16.6 ⁺)		
¹³¹ J				9.8				
Nüchternblutzucker (in mg%)		84	66	85	99	84	80	98
Na (mEq/l)				125	140	145	144	
K (mEq/l)				4.3	5.2		4.3	
Erythrozyten (in Mil.)		2.7	5.2	3.5	4.2	4	4	3.6
Leukozyten (in Tausend)		24	4	5	6,6	5	5	8
Haemoglobin (in g%)		4.4	16	11.6	12.8	11.09	-	-

⁺) Erhöht, da Pat. Antiamoenmittel erhalten hatte.

S c h r i f t t u m

1. AHNER, H.:
Zur Frage der post-partum-Nekrose der Hypophyse.
Zbl. Gynäk. 47 (1963), 1691-3.
2. BARON, J.:
Role of the hypothalamus in the syndrome of
post-partum pituitary insufficiency.
Ginek. Pol. 31 (1960), 269.
3. BERLIOZ, R.:
Sindrome de Sheehan.
Endocr. & Terap. Vol. 25 (1961), 101.
4. COLQUE, C.A., R.G. GIARDINI and P. MASSARENTE:
Enfermedad de Sheehan Rev. Arg. End. & Met.
4 (1958), 158.
5. CHATTERJEE, S.C. and J.C. GHOSH:
Sheehan's Syndrome.
J. Ind. Med. Ass 29 (1957), 237.
6. DE MACEDO, G.A. and A.A. DO VALLE:
Sindrome de Sheehan. Insufocencia prehipofi-
siaria post-partum.
Arg. Bras. Méd. Nav. 19 (1958), 733.
7. DE MACEDO, G.A.:
Hipopituitarismus: Clinical-Pathological conference
at the national institutes of health.
Ann. Int. M. 46 (1957), 1143.
8. DELGADO URDAPILLETA, J.:
Sindrome de Sheehan.
Endocr. & Terap. 25 (1959), 143.
9. DICZFABUSKY, G., F. NOTTER, EDSMYR, WESLMAN:
Estrogen excretion in breast cancer patients
before and after ovarian irradiation and
oophorectomy.
J. Clin. End. & Met. 19 (1959), 1230.
10. FAJANS, Stefan S.:
Hypothyroidism in a patient with post-partum
necrosis of the pituitary: case report and
implications.
J. Clin. End. & Met. 18 (1958), 271.

11. FALERGOULE, M., A. GROS and L. MONDAZAINE:
Un cas se nécrose hypophysaire du post-partum.
Syndrome de Sheehan.
Alegérie Med. 61 (1957), 907.
12. FÉRIN, J.:
Le Syndrome de Sheehan.
Etude clin. Bull. fed. Soc. Gyn. et Obst.
7 (1955), 129.
13. FODE, H.:
Le Syndrome de Sheehan.
Gaz Med Port 13 (1960), 21.
14. FIERRO del RIO, L.:
Persönliche Mitteilungen.
16. GLATTHAAR, E.:
Zur Frage der Beziehung zwischen geburtshilf-
licher Koagulopathie und postpartualer Hypo-
physenvorderlappennekrose.
Geburtsh. u. Frauenhk. 23 (1963), 1242.
17. HAROLD, W.:
Evans Sheehans Syndrome with diabetes insipidus.
Amer. J. of Med. N.Y. 28 (1960), 648.
18. HILD, J.:
On the problem of Sheehan-Syndrom.
Zbl. Biol. Aerosolforschung 87 (1965), 1302-5.
19. HERLANT, M.:
Le Syndrome de Sheehan. Etude Anatomopatholo-
gique.
Bull. Fed. Soc. Gyn. et Obst. fr. 7 (1955), 120.
20. HADIDA, E., J. TMSIT and C. FAUCHIER:
Syndrome de Sheehan.
Alegérie Med. 65 (1961), 529.
21. Hipopituitarism:
Clinical - pathological conference at the
nationalinstitutes of health.
Ann. Int. M. 46 (1957), 1147.
22. KRISHNANURTHI, M.V.:
Sheehan's Syndrome.
J. Ind. M. Ass 31 (11), 491-2.
23. LICHTINGER, K.:
Insufficiencia hipofisiaria, su acción sobre
la esferagenital.
Gin & Obst. Mex. 12 (1957), 183.
24. LORGADIER, F.:
Zur Symptomatik und Therapie des Sheehan-Syndroms.
Schweiz. Med. Wschr. 88 (1958), 901.

25. LORIA, L.:
Sheehan's disease and its history.
Ann. Med. Nav. Trop (Roma) 65 (1960), 165.
26. LÓPEZ FERNÁNDEZ, R.J.:
Síndrome de Sheehan por eclampsia del posparto.
Rev. Esp. Obst. & Gin. 17 (1958), 280.
27. LÓPEZ GARCÍA, MEDRANTE IGLESIAS and ANTON GARRIDO:
Síndrome de Sheehan.
Rev. Clin. Esp. 68 (1958), 36.
28. MACNERD, D., P.N. KORNAUCHOW and H.R. SAINT VICTOR:
Postpartum pituitary and renal necrosis. Case report and discussion of pathogenesis of postpartum necrosis of the anterior lobe of the pituitary gland associated with acute renal and tubular necrosis.
Obst. & Gyn. 9 (1957), 77.
29. OLAYA RESTREPO, M.:
Insuficiencia post-hemorragica del lóbulo anterior de la hipófisis.
Arch. Hosp. Univ. Habana 10 (1958), 455.
30. PERKINS, R. and E. RYNEARSON:
Practical aspects of insufficiency of the anterior pituitary gland in the adult.
J. Clin. End. & Met. 10, 540.
31. PIPER, J. and G.F. JORGENSEN:
Post-partum haemorrhage with transient diabetes insipidus and development of Sheehan's Syndrome.
Acta Med. Scand. 161 (1958), 237.
32. RÖPKE, F.:
Provozierte Schwangerschaft bei postpartueller Hypophyseninsuffizienz (Sheehan-Syndrom mit Diabetes insipidus).
Zbl. Gynäk. 83 (1961), 2037.
33. SCHNEEBERG, N.C., W.H. PERLOFF and S.L. ISRAEL:
Incidence of unsuspected - "Sheehan's Syndrome" Hypopituitarism after postpartum hemorrhage - and/or shock - Clinical and laboratory study.
J.A.M.A. 172 (1960), 70.
34. SHEEHAN, H.L.:
Atypical hypopituitarism.
Proc Roy. Soc. Med. 24 (1961), 43.
35. SHEEZAN, H.L.:
Post partum necrosis of the anterior pituitary.
J. Path. and Bact. 45 (1937), 189.
36. SHEEHAN, H.L. and R. MURDOCH:
Postpartum necrosis of the anterior pituitary; production of subsequent pregnancy.
Lancet 1 (1939), 818.

37. SHEEHAN, H.L. and V.K. SUMMERS:
The syndrome of hypopituitarism.
Quart. J. Med. 18 (1949), 319.
38. SHEEHAN, H.L. and P.S. STANFIELD:
Acta endocr. 1961-479.
39. SOBERÓN, J.:
Dos casos de Síndrome de Sheehan.
Gin & Obst. Mex. 14 (1959), 64.
40. SMITH, C.W. jr. and R.P. HOWARD:
Variations in endocrine gland function
in post-partum pituitary necrosis.
J. Clin. End. & Met 19 (1959), 1420.
41. SIDNEY, C.W., HOWARD, HAMILTON and M. MENETH:
Graves disease: Hypertiroidism or hiperpitui-
tarism.
J. Clin. End. & Met. 12, 1561.
42. TETER, J.:
Clinical Aspects of Post Partum Hypopitui-
tarismo (Sheehan's Syndrome).
J. Obst. Gyn. Brit. Empire 66 (1959), 50.
43. TISNE, L., R. SIEVERS and R. SPINNER:
Postpartum hypophysial necrosis: 1 Hypophysial
necrosis, adrenal haemorrhage, anemia, shock,
septicotoxemia. 2 Post-eclampsia clinical
Sheehan's Syndrome.
Bol. Soc. Chil. Obstet. Gince. 24 (1959), 272.
44. PASCHKIS, R.C.:
Clinical Endocrinology 1954.
45. WERNER, S.C., M. SPOONER and H. HAMILTON:
Further evidence that hypertyroidism
(Grave's disease) is not hyperpituitarism:
Effects of triiodothyronine and sodium iodide.
J. Clin. End. & Met. 15 (1955), 715.
46. WIGGINS, A. ROY CANADA, O.R.A., ROY CANADA, O.R.:
A clinical note on the use of Dexamethasone
in the study of patients suspected of hypopi-
tuitarism.
Militt. Med. 126 (1961), 131.

47. WILLIAMS, R.H.:
Textbook of Endocrinology.
2nd. Edition 1955.
48. WÜRTERLE, A.:
Zur Frage der postpartalen Hypophysen-
vorderlappeninsuffizienz.
Zbl. Gynäk. 79 (1957), 599.
49. NETTER, F.:
Endocrine System.
Vol. IV Peter Forsham, Cantab 1965.
50. PURNELL, C., RANDALL, R. und RYNEARSON, E.:
Post partum pituitary insufficiency:
(Sheehan-Syndrom); Review of 13 cases.
Proc. Mayo Clinic 39 (1964), 321.

Lebenslauf

Ich wurde am 6 Juni 1936 als Sohn des Kaufmanns Joachim Ruge und seiner Ehefrau Ursula, geb. Hoyer, in Mexico DF. geboren.

Ab Februar 1940 bis November 1952 besuchte ich die deutsche Schule in Mexico- City, wo ich meine Schulbildung in Unterstufe und Mittelstufe absolvierte.

Am 1. März 1953 durchlief ich in der Escuela Nacional Preparatoria von der National -Universität in Mexico die Oberstufe. Im November 1954 legte ich dort mein Abitur ab.

Am 1. März 1955 begann ich in der medizinischen Fakultät der National- Universität in Mexico mein Medizinstudium. Im Mai 1960 beendete ich mein Studium, um dann gleich anschliessend mein " Servicio Social", welches von der Regierung verlangt wird, als Landarzt abzuschliessen. Hierfür fuhr ich nach San- Marcos, Sinaloa, einem Dorf mit 1000 Einwohnern , wo ich 18 Monate als einziger Arzt der Gegend arbeitete.

Am 21. August schloss ich mein Studium mit dem Staatsexamen ab.

Von August 1962 bis Mai 1964 machte ich Privatpraxis in San- Marcos, Sinaloa.

Seit dem 1 Juli 1964 bin ich als Verwalter einer Wissenschaftlichen Assistenstelle in der Chirurgischen Universitäts- Klinik tätig, wo ich meinen Facharzt für Chirurgie machen möchte.

Meine Akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten der Medizinischen Fakultät der Unabhängigen
National Universität in Mexico:

Prof. Acosta Vidrio

Prof. A. Villasana

Prof. F. Figareda

Prof. V. de la Fuente

Prof. R. Fournier

Prof. A. Sandoval

Prof. G. Rojas

Prof. J. Woolrich

Prof. I. Chavez

Prof. A. Matute

Prof. Chevez

Prof. Latacpi

Prof. Valdes

Prof. Martinez

Prof. F. Gomez

Prof. Fierro del Rio

Prof. D. G. Alarcon

Prof. A. Samano Bishop

Prof. M. Luna

Prof. Legaspi

Prof. Betancourt

Prof. M. Candamo

